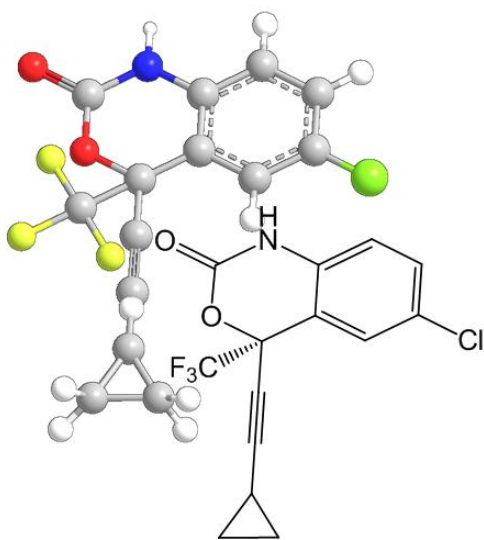




Universitat Autònoma
de Barcelona

Facultat de Ciències

Treball de
fi de grau



Direcció: Dra. Adelina Vallribera
Massó

Trifluorometilació i
fluoració de carbonis
 sp^3 . Aplicació en
molècules bioactives.

Christian Casas Rodríguez

Juny 2014

Trifluorometilació i fluoració de carbonis sp^3 .

**Aplicació en molècules
bioactives**

Autor:

Christian Casas Rodríguez

Fluorine leaves nobody indifferent;
it inflames emotions be that affections or aversions.
As a substituent, it is rarely boring,
always good for a surprise,
but often completely unpredictable.

(Manfred Schlosser)

Resum

In this work we study a highly innovative subject based on the presence of fluorine atoms in organic molecules. First of all, we introduce the fluorine as an atom explaining its special chemical and physical properties such as the formation of hydrogen bonds. Then we will see the steric and basicity/acidity effects that its presence produces in the molecules.

After this introduction, we show different examples of fluorinated medical drugs that are commercially available. In this part we also introduce different topics like lipophilicity, bioavailability and other metabolic aspects. Moreover, we discuss about the positives points of introducing fluorine in a drug.

Once we had seen the importance of adding fluorine in a molecule, we will study different methodologies of introducing $-F$ or $-CF_3$ in nucleophilic molecules through the substitution of a hydrogen atom, specifically in β -dicarbonilic compounds. Nowadays, the most important electrophilic reagents to introduce fluorine in a C_{sp^3} are Selectfluor[®] and NFSI; and for the introduction of the trifluoromethyl group we have Umemoto's reagent and Togni's reagent (Figure 1).

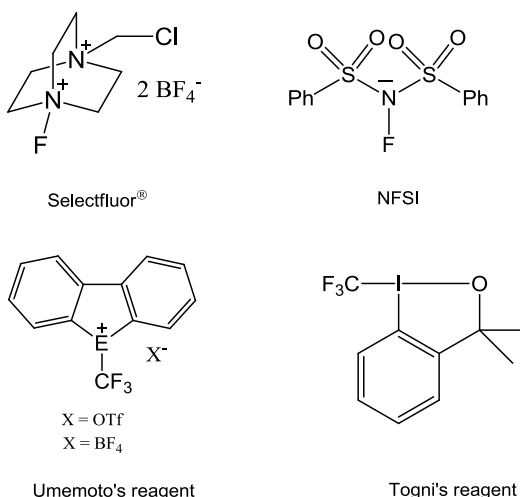


Figure 1. Reagents for fluorination and trifluoromethylation

Finally, in this manuscript we will find a proposed synthetic pathway for the synthesis of a fluorinated analogous drug, based on the methodologies previously explained.

Índex

Resum.....	2
Índex.....	3
Índex d'abreviatures.....	4
Índex de taules i figures.....	5
Introducció.....	7
Objectius.....	9
Desenvolupament del treball.....	10
1. Efectes del fluor com a substituent en molècules orgàniques	10
1.1 Introducció als compostos fluorats	10
1.2 Propietats físiques	10
1.3 Propietats electròniques	11
1.4 Acidesa i basicitat	11
1.5 Ponts d'hidrogen	12
1.6 Efectes estèrics	13
2. Fluor en química medicinal	14
2.1 Efectes del fluor en els fàrmacs.....	14
2.2 Fluor en medicina nuclear	17
3. Metodologies de síntesi de compostos fluorats	18
3.1 Introducció de fluor a carbonis sp^3	18
3.1.1 Utilització de Selectfluor®	18
3.1.2 Utilització de NFSI.....	21
3.2 Inserció de $-CF_3$ a carbonis sp^3	23
3.2.1 Reactiu d'Umemoto	23
3.2.2 Reactiu de Togni	25
4. Perspectives en recerca.....	27
Conclusions	29
Bibliografia.....	30

Índex d'abreviatures

ATP	Adenosinatrifosfat
5-HT	5-Hidroxitriptamina
DNA	Àcid desoxiribonucleic (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
RNA	Àcid ribonucleic (<i>Ribonucleic acid</i>)
HIV	Virus de la immunodeficiència humana (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
PET	Tomografia per emissió de positrons (<i>Positron Emission Tomography</i>)
[¹⁸ F]FDG	2-Desoxi-2-[¹⁸ F]fluoro-D-glucosa
Dabco	1,4-Diazabíciclo[2.2.2]octà
TEDA	Trietilendiamina
T _{amb}	Temperatura ambient
C _α	Carboni alfa
Np	1-Naftil
NFSI	N-Fluorobenzensulfonimida
Et ₂ O	Èter
iPrOH	Alcohol isopropílic
THF	Tetrahidrofurà
TfO ⁻	Triflat
DMF	Dimetilformamida
n-Bu ₄ NI	Iodur de tetrabutil amoni
AcO ⁻	Acetat
TM	Tamisos moleculars
iPr ₂ NEt	N,N-Diisopropiletilamina
L-DOPA	Levodopa
Boc	Carbamat de <i>tert</i> -butil
TFA	Àcid trifluoroacètic (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
Cbz	Carbamat de benzil

Índex de taules i figures

Figures:

Figure 1. Reagents for fluorination and trifluoromethylation.

Figura 2. Moments dipolars de molècules organofluorades i perfluorades.

Figura 3. Reacció de formació de l'enolat i estructura piramidal dels fluorocarbonis.

Figura 4. Hiperconjugació.

Figura 5. Enllaços per pont d'hidrogen de diferents estructures organofluorades.

Figura 6. Diagrama energètic per ponts d'hidrogen amb fluor (esquerra) i amb oxigen (dreta).

Figura 7. Prozac[®].

Figura 8. Faslodex[®].

Figura 9. Flurithromycin.

Figura 10. Efavirenz.

Figura 11. Estructura del [^{18}F]FDG.

Figura 12. Estructura del Selectfluor[®].

Figura 13. Diferents derivats de F-TEDA-X.

Figura 14. Estructura del NFSI.

Figura 15. Estructura general del reactiu d'Umemoto.

Figura 16. Estructura del reactiu de Togni.

Figura 17. Estructura del lligand boxmi.

Figura 18. Estructura del L-Carbidopa.

Gràfiques:

Gràfiques 1 i 2. Publicacions i cites al Web of Sciences per fluoracions.

Gràfiques 3 i 4. Publicacions i cites al Web of Sciences per trifluorometilacions.

Taules:

Taula 1. Propietats físiques atòmiques del fluor. A^3 : 10^{-24} cm^{-1} .

Taula 2. Efecte de la fluoració d'alcanes en la lipofília.

Taula 3. Radi de Van der Waals (Å) de l'hidrogen i fluor per diferents escales.

Taula 4. Basicitat i biodisponibilitat en una sèrie de fàrmacs contra la migranya de tipus indòlic.

Taula 5. Trifluorometilació de diversos substrats β -cetoesters amb el seu rendiment.

Esquemes:

Esquema 1. Reacció de preparació del Selectfluor[®].

Esquema 2. Reacció general d'un nucleòfil amb el Selectfluor[®].

Esquema 3. α -Fluoració de cetones via un èter d'enol o un silil enol èter.

Esquema 4. Monofluoració en el C_α de β -dicarbonils amb Selectfluor[®] sense (mètode A) i amb irradiació de microones (Mètode B).

Esquema 5. Monofluoració de β -cetoesters.

Esquema 6. Reacció d'inserció enantioselectiva de fluor amb un complex quirals de titani.

Esquema 7. Inserció d'un compost β -dicarbonílic al lligand TADDOLato.

Esquema 8. Reacció general d'un nucleòfil amb NFSI.

Esquema 9. Reacció de catàlisi general.

Esquema 10. Fluoració catalítica amb NFSI.

Esquema 11. Fluoració catalítica enantioselectiva amb NFSI d'un substrat tipus lactona.

Esquema 12. Fluoració catalítica amb NFSI enantioselectiva d'un β -cetoester acíclic amb un model esteroquímic com a estat de transició.

Esquema 13. Pas clau de la síntesi d'una fluoro-tribactama on intervé el NFSI.

Esquema 14. Seqüència sintètica de la preparació del reactiu d'Umemoto.

Esquema 15. Reacció general del reactiu d'Umemoto amb un nucleòfil.

Esquema 16. Trifluorometilació electrofílica catalitzada per transferència de fase.

Esquema 17. Síntesi del reactiu de Togni.

Esquema 18. Reacció general entre un nucleòfil i el reactiu de Togni.

Esquema 19. Trifluorometilació electrofílica d'un β -cetoester amb el reactiu de Togni.

Esquema 20. Reacció de trifluorometilació enantioselectiva amb el lligand quirals boxmi.

Esquema 21. Reacció de trifluorometilació enantioselectiva.

Esquema 22. Síntesi enantioselectiva total de la L-Carbidopa.

Esquema 23. Anàlisi retrosintètic del compost fluorat i trifluorometilat.

Introducció

Avui en dia, tant l'investigació com el desenvolupament en el camp farmacèutic és molt important (R+D). En aquest document parlarem d'una petita part d'aquest sector, ens centrarem en la importància dels compostos fluorats en la química farmacèutica, tema que ha anat guanyant rellevància en aquests darrers anys.

A més, resoldrem el dubte de perquè la majoria de compostos amb activitat biològica i aplicacions com fàrmacs provinents de productes naturals no tenen fluor, però en canvi molts dels seus derivats que es comercialitzen com fàrmacs són fluorats o trifluorometilats.

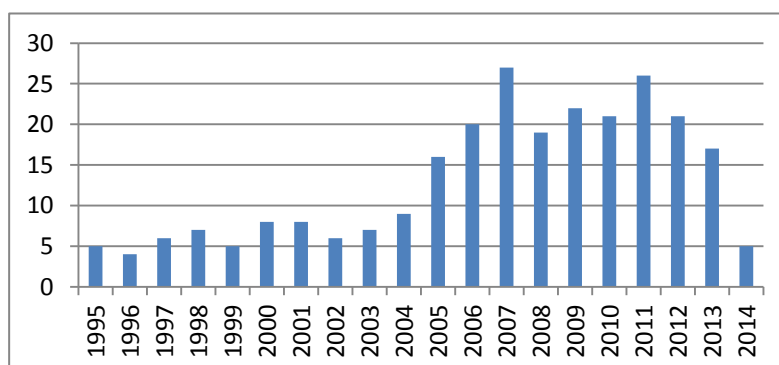
El primer que farem serà saber una mica més del fluor. Quines són les seves propietats físiques i químiques, i com varia la reactivitat d'un compost segons la posició del fluor en la molècula. En general, explicarem com afecta la substitució d'hidrogen per fluor o com afecta la introducció d'un grup trifluorometil en les propietats dels organofluorats.

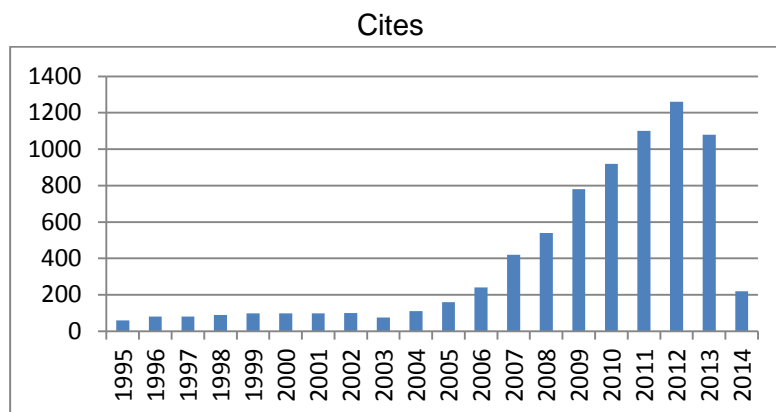
Després estudiarem alguns casos aplicats a la medicina. Veurem diferents compostos que contenen fluor, i explicarem com és que el fluor millora l'actuació del fàrmac dins de l'organisme. Per fer això, veurem que és la biodisponibilitat i veurem com la presència de fluor modula el pK_a , la lipofília i l'estabilitat metabòlica. Al final d'aquest apartat parlarem d'una de les aplicacions del fluor en medicina nuclear.

Una vegada comentada la importància dels compostos organofluorats, ens centrarem en diferents mètodes nous d'obtenció de compostos fluorats o trifluorometilats a través de la reacció d'un carboni intercarbonílic sp^3 present en β -dicetones i β -cetoesters. Parlarem dels agents amb fluor electrofílic més comuns i utilitzats. Degut al caire nucleòfil del carboni intercarbonílic dels compostos β -dicarbonílics només tractarem reactius electròfils.

A continuació podem veure unes gràfiques on es mostra l'actualitat del tema, i que cada vegada té més interès la seva recerca, ja que va augmentant el nombre de publicacions al llarg dels anys. A les dues primeres gràfiques trobem les publicacions i cites dels últims 15 anys si posem les paraules "Fluorination of carbonyl compounds" al Web of Sciences.

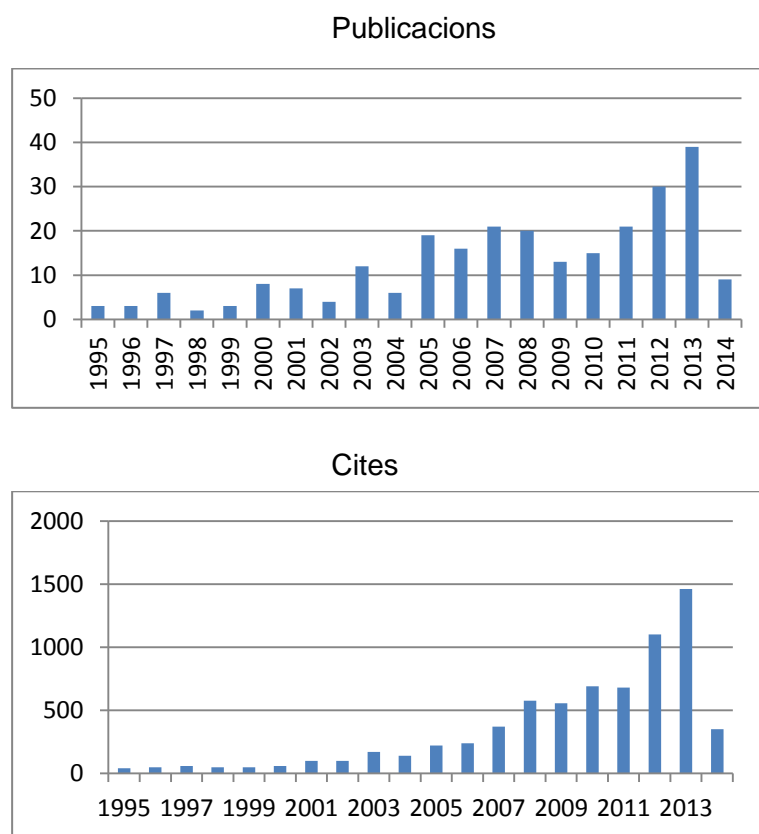
Publicacions





Gràfiques 1 i 2. Publicacions i cites al Web of Sciences per fluoracions

Si al mateix cercador posem les paraules clau “trifluoromethylation of carbonyl compounds” ens surten les publicacions i cites de les gràfiques 3 i 4.



Gràfiques 3 i 4. Publicacions i cites al Web of Sciences per trifluorometilacions

Finalment, ens centrarem en una perspectiva original de recerca basada en un treball realitzat en el Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Objectius

Al començament del present treball s'han plantejat una sèrie d'objectius d'estudi dintre del camp de la química fluorada. Més concretament es planteja estudiar com la presència del fluor influeix en les propietats dels compostos tant a nivell químic com farmacològic. Així com buscar bones metodologies per fluorar compostos orgànics, en concret, ens centrarem en la fluoració i trifluorometilació de carbonis intercarbonílics. Finalment, volem proposar un treball de recerca basat en aquests coneixements.

Així doncs, els objectius del present treball són:

1. Visualitzar la importància del fluor en les molècules organofluorades, i més concretament als fàrmacs.
2. Estudiarem primer les propietats que aporta el fluor des del punt de vista químic i en quant a l'efecte sobre l'activitat biològica.
3. Estudiarem els mètodes químics més actuals que permeten introduir un àtom de fluor o el grup trifluorometil en posicions activades (Csp^3).
4. Proposarem aplicacions en la síntesi de nous anàlegs fluorats de fàrmacs ja existents.

Desenvolupament del treball

1. Efectes del fluor com a substituent en molècules orgàniques

1.1 Introducció als compostos fluorats

Els compostos organofluorats o polifluorats són aquells compostos orgànics que substitueixen alguns hidrògens per àtoms de fluor. Els que presenten una total substitució d'hidrògens per àtoms de fluor s'anomenen perfluorats.¹

La presència d'aquests àtoms de fluor en compostos orgànics fa variar les seves propietats. Quan el grau de substitució és elevat, tant les propietats físiques, les químiques, així com la reactivitat, no es corresponen en absolut amb els dels anàlegs hidrocarbonats.^{2,3}

1.2 Propietats físiques

Les propietats físiques més importants de l'àtom de fluor es resumeixen en la taula 1:

Potencial d'ionització (kcal/mol)	Afinitat Electrònica (kcal/mol)	Polaritzabilitat atòmica (A^3)	Electronegativitat de Pauling
401,8	79,5	0,5	4,0

Taula 1. Propietats físiques atòmiques del fluor. A^3 : 10^{-24} cm^{-1}

El fluor és el compost de la taula periòdica amb l'electronegativitat més elevada, amb un valor de 3,98. Si es pren en consideració la gran diferència d'electronegativitat entre el carboni i el fluor ($|2.55-3.98| = 1.43$) resulta fàcil veure que l'enllaç C-F està fortament polaritzat. Un enllaç C-F típic té un valor de moment dipolar d'1.40 D. Per tant, la presència d'enllaços C-F en una molècula fa augmentar-ne la polaritat, però quan hi ha molts enllaços C-F els moments dipolars individuals es contraresten, resultant en una molècula molt apolar (figura 2). De fet, els perfluorocarbons estan entre els solvents més apolars que existeixen (ex. C_6F_{14} ; $\epsilon = 1.69$; C_6H_{14} ; $\epsilon = 1.89$).

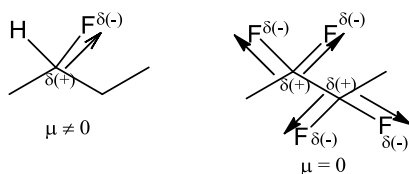


Figura 2. Moments dipolars de molècules organofluorades i perfluorades

La mida del fluor és relativament petita, sent el radi de Van der Waals de $1,47\text{\AA}$. És un àtom molt poc polaritzable degut a la seva mida petita i la gran densitat de càrrega que té. Aquesta baixa polaritzabilitat té conseqüència important en els

perfluorocarbonis com és la baixa interacció intermolecular. Els punts de fusió i ebullició dels perfluoroalcans són menors que els dels corresponents hidrocarburs. El *n*-hexà bull a 69°C, mentre que el seu equivalent perfluorat ho fa a 57°C tot i la major massa molecular.

La lipofília d'un compost normalment augmenta amb el % de fluoració, però hi ha excepcions com serien els casos de monofluoració i difluoració d'alcans, on podem veure alguns exemples a la taula 2. Això és conseqüència directa del caràcter polar d'enllaços C-F amb un elevat moment dipolar. La lipofília s'expressa amb el coeficient de partició ($\log P$) entre l'octanol i l'aigua.

	Log P (octanol-aigua)
CH_3CH_3	1,81
CH_3CHF_2	0,75
$CH_3(CH_2)_3CH_3$	3,11
$CH_3(CH_2)_3CH_2F$	2,33

Taula 2. Efecte de la fluoració d'alcans en la lipofília

La presència de fluor com a substituent pot afectar propietats de gran impacte biològic com són l'absorció, el transport i l'unió a receptors.

1.3 Propietats electròniques

L'enllaç C-F és químicament molt estable, degut en gran mesura, a l'excel·lent solapament entre els orbitals 2s i 2p del fluor amb els corresponents orbitals del carboni. Té una elevada energia d'enllaç que fa que sigui cinèticament més estable un enllaç C-F que un enllaç C-H o C-C. Recordem que el fluor és electroatraient per efecte inductiu i electrodonador per efecte ressonant.

1.4 Acidesa i basicitat

L'addició d'àtoms de fluor a una molècula hidrocarbonada afecta a les propietats àcid-base de la molècula. La presència de fluor augmenta l'acidesa de Brønsted de les molècules. Per exemple, l'àcid acètic presenta un $pK_a = 4,76$ mentre que en el trifluoroacètic és de $pK_a = 0,52$. L'acidesa esdevé fortament incrementada en àcids, alcohols i metilens amb substituents perfluorats.

Quan tenim compostos carbonílics, podem trobar diferents casos, depenent d'on s'enllaci el fluor. Si tenim una α -fluoració i amb una base abstraïem el protó α -carbonílic fent la seva base conjugada, s'estableix una repulsió entre els parells no compartits del carbanió i del fluor, deixant una estructura de carbanió piramidal. Donada aquesta repulsió, aquests compostos seran menys àcids que altres compostos carbonílics α -halogenats (figura 3).

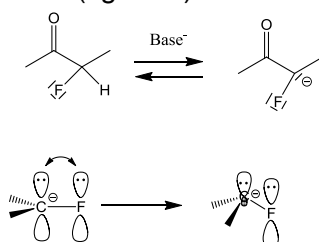


Figura 3. Reacció de formació de l'enolat i estructura piramidal dels fluorocarbanións

En canvi, si tenim una β -fluoració, aquesta augmentarà l'acidesa de l'enllaç C-H del carboni α . Això és degut a que no hi haurà la repulsió dels parells d'electrons no compartits, i per hiperconjugació augmenta l'acidesa (figura 4).

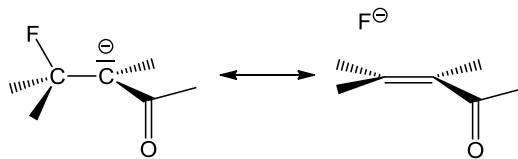


Figura 4. Hiperconjugació

1.5 Ponts d'hidrogen

Un altre efecte del caràcter electroatrant del fluor és, en alguns casos, la seva participació en la formació d'enllaços d'hidrogen. Els enllaços d'hidrogen que formen els compostos amb F són més dèbils que amb altres heteroàtoms (O, N). A la figura 5 trobem alguns exemples descrits en la bibliografia.

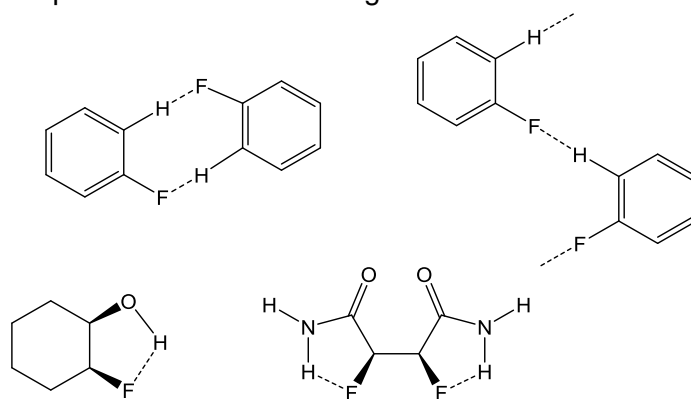


Figura 5. Enllaços per pont d'hidrogen de diferents estructures organofluorades

Com s'ha dit, el fluor té una elevada electronegativitat que fa favorable la interacció per ponts d'hidrogen amb altres molècules, però també té desavantatges, com són la baixa energia dels electrons no compartits 2p respecte al σ^* de l'hidrogen comparat amb l'oxigen o el nitrogen (figura 6).

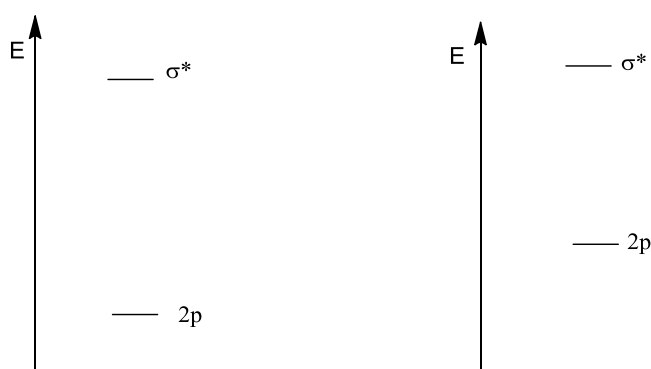


Figura 6. Diagrama energètic per ponts d'hidrogen amb fluor (esquerra) i amb oxigen (dreta)

1.6 Efectes estèrics

Com el fluor té un radi superior al de l'hidrogen (un 23% major), la seva presència fa augmentar els efectes estèrics dels grups alquílics. A la taula 3 descrivim de forma comparativa els radis de l'hidrogen i el fluor en diferents escales:

	Pauling	Bondi	Williams i Houpt
Hidrogen	1,20	1,20	1,15
Fluor	1,35	1,47	1,44

Taula 3. Radi de Van der Waals (Å) de l'hidrogen i fluor per diferents escales

Un grup trifluorometil és més gran que el metil i estèricament té l'efecte d'un grup isopropil. De fet, la mida estèrica és un terme absolut, i que la presència de fluor causi o no un efecte estèric sobre per exemple una reacció, depèn completament de la natura de l'estat de transició pel procés a estudiar, que serà el que ens definirà com anirà la nostra reacció.

2. Fluor en química medicinal

Els productes naturals han sigut i són una font molt important pel desenvolupament de fàrmacs. Aquestes molècules són gairebé absents de fluor, i això ens fa plantejar el perquè un 20-25% de fàrmacs contenen, almenys, un àtom de fluor, i a més alguns d'ells són precisament els més venuts. Entre aquests fàrmacs fluorats de gran ús, volem destacar el *Fluoxetin* (antidepressiu), *Faslodex*[®] (anticancerigen), *Flurithromycin* (antibacterià) i l'*Efavirenz* (antivíric) (les seves estructures apareixen més endavant en el text).

El relativament alt tant per cent de fàrmacs que contenen fluor, i que siguin tant utilitzats ens porta a plantejar-nos una qüestió: Quina és la contribució del fluor que fa augmentar l'eficiència d'un fàrmac?

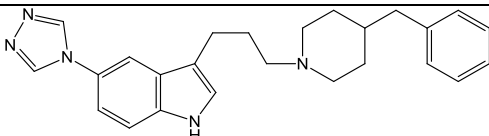
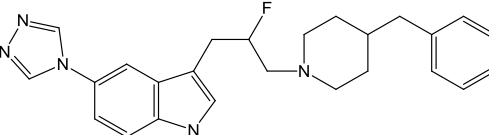
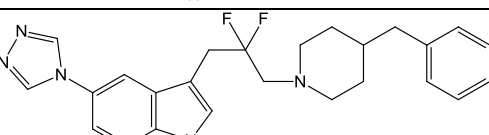
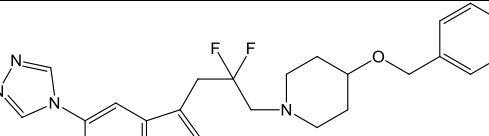
En aquest apartat estudiarem com la substitució de hidrogen per fluor s'utilitza en molts casos per millorar l'estabilitat metabòlica, la biodisponibilitat i/o les interaccions proteïna-ligand.⁴

2.1 Efectes del fluor en els fàrmacs

2.1.1 Modulació del pK_a

La modificació del pK_a pot influir en la farmacocinètica, en la capacitat d'unió al receptor, en els processos d'absorció i en la biodisponibilitat del fàrmac.

La biodisponibilitat és el grau en que un fàrmac està disponible en el teixit al qual ha d'accedir per actuar. El que fa sovint la presència de fluor és augmentar l'acidesa del fàrmac millorant la seva biodisponibilitat. Per exemple, en una sèrie de fàrmacs contra la migranya de tipus indòlic s'ha trobat que la presència de fluor disminueix la basicitat del nucli de piperidina, fent que millori la seva biodisponibilitat (taula 4).

Amina	pK _a	Biodisponibilitat
	9,7	Poca
	8,7	Bona
	6,7	-
	5,9	Bona

Taula 4. Basicitat i biodisponibilitat en una sèrie de fàrmacs contra la migranya de tipus indòlic

2.1.2 Modulació de la lipofília

Quan ens administren un fàrmac oralment, hi ha dues rutes per ser absorbit i distribuït: el transport actiu (una ruta que requereix energia que s'extreu de l'ATP) i el transport passiu (procés que no requereix energia). El més comú és el transport passiu i depèn de la permeabilitat de la membrana cel·lular. L'addició de fluor fa augmentar la lipofília del fàrmac, fent que pugui travessar millor la membrana.

2.1.3 Estabilitat metabòlica

La primera resposta del cos en front d'un fàrmac és metabolitzar-lo. El grup més important d'enzims que actuen metabolitzant els fàrmacs són els Citocroms P450 monooxidases. Amb l'oxidació del fàrmac, aquest normalment disminueix la seva lipofília i s'elimina més fàcilment. Aquest procés de ràpida oxidació pot constituir un problema si es produeix abans que el fàrmac accedeixi al lloc on ha d'actuar. Es pot solucionar aquest problema bloquejant els punts d'oxidació amb una substitució amb fluor. Per exemple, s'ha trobat que es pot bloquejar el metabolisme oxidatiu de grups benzílics substituint els hidrògens en *para* per fluors. Així també, la substitució de fluor en lloc de metoxi en anells aromàtics s'utilitza per bloquejar el metabolisme de grups metoxi d'un anell aromàtic.

2.1.4 Interacció amb receptors

L'addició de fluor pot fer millorar la interacció amb els receptors, i per això estudiarem diversos casos.

El primer fàrmac del qual parlarem és el *Fluoxetin*, que es ven com un racemat més conegut com *Prozac*®. Aquest, és l'antidepressiu més prescrit a tot el món i té un grup $-CF_3$ unit a un dels anells aromàtic en la posició *para*. La seva estructura la trobem a la figura 7.

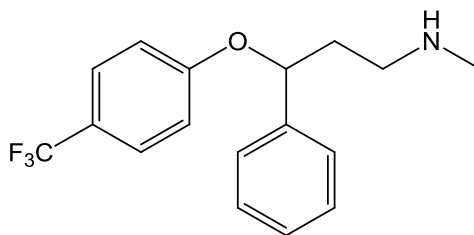


Figura 7. Prozac®

Diversos estudis han mostrat que la depressió va lligada a baixos nivells del neurotransmissor 5-HT, també conegut com serotonina. *Fluoxetin* actua inhibint selectivament la recaptació de la serotonina pel seu transportador cap a la cèl·lula presinàptica, augmentant així els nivells extracel·lulars de neurotransmissor. El grup trifluorometil el que fa és augmentar la potencia d'inhibició 6 vegades en comparació al producte no fluorat. El fluor augmenta el seu efecte estèric respecte a un hidrogen i es creu que permet al benzè adoptar una conformació que afavoreix una millor unió al transportador de la serotonina.

Un altre fàrmac important que conté fluor és el de la figura 8, el *Faslodex*[®], també conegut com *Fulvestran*, que actua com a substitut del *Tamoxifen*. El *Tamoxifen* s'ha utilitzat pel tractament del càncer de mama i es classifica com un modulador selectiu dels receptors estrogènics. El seu mecanisme d'acció es basa en el seu efecte antiestrogènic, és a dir, bloquejant l'acció de l'hormona que estimula el desenvolupament de les cèl·lules tumorals. És un estrogen antagonista al teixit del pit, però també actua com a agonista als ossos i l'endometri, el que lliga aquest fàrmac amb efectes secundaris indesitjats com l'augment del risc de patir càncer d'endometri.

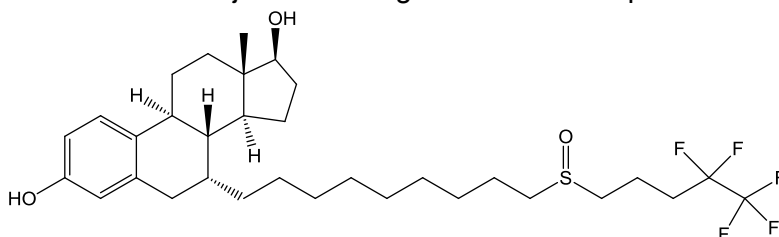


Figura 8. Faslodex[®]

Per contra, el *Fulvestran* (anàleg del 17β -oestradiol) actua com a estrogen antagonista, sense tenir activitat agonista. Els agonistes produeixen el mateix senyal a l'interaccionar amb el receptor, mentre que els antagonistes interaccionen amb el receptor però no produeixen canvi, ja que bloquegen la resposta. És per això que s'utilitza en lloc del *Tamoxifen*. El *Fulvestran* actua unit amb l'estradiol, sent reconegut pels receptors d'estrogen del teixit del pit, reduint així la proliferació de les cèl·lules tumorals.

El *Flurithromycin* és l'anàleg fluorat d'un altra fàrmac, el *Erithromycin*. Es va desenvolupar per millorar l'estabilitat en condicions àcides, ja que l'*Erithromycin* no és adequat pel tractament de la infecció d'*Helicobacter pylori* que causa gastritis, perquè descompon a l'estómac sota les condicions àcides dels sucus gàstrics. El *Flurithromycin* (Figura 9) és un antibiòtic macròlid i la seva activitat deriva de la presència d'un gran anell macrocíclic de lactona. En el tractament de la gastritis, el derivat fluorat té una vida biològica mitja més llarga, millor biodisponibilitat i arriba a tenir una concentració major al teixit que el seu anàleg no fluorat (*in vivo*).

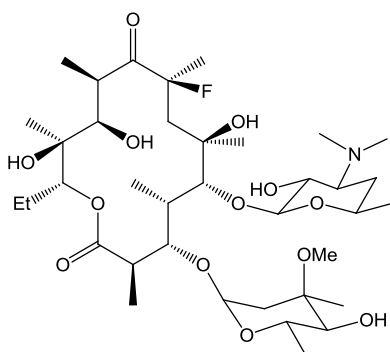


Figura 9. Flurithromycin

L'*Efavirenz* és un altre fàrmac comercial que conté un grup –CF₃. El seu nom comercial és *Sustiva*® i *Estocrin*®. És un inhibidor no nucleòsid de la transcriptasa inversa utilitzat pel tractament de pacients amb HIV. La transcriptasa inversa té com a funció sintetitzar DNA a partir d'RNA, i l'objectiu del fàrmac és suprimir la replicació del virus tant com sigui possible, ja que de moment, el HIV no té cura. L'estructura de l'*Efavirenz* es troba a la figura 10.

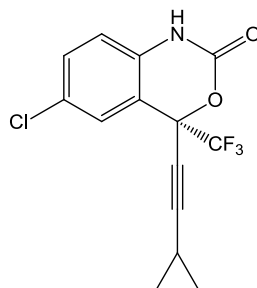


Figura 10. Efavirenz

En l'*Efavirenz* el grup –CF₃ està unit a un carboni quaternari estereogènic en un anell heteroalifàtic. Aquest grup, actua unint-se a l'enzim de la transcriptasa inversa, canviant la seva conformació i inhibint l'enzim. La presència d'aquest grup millora la potencia del fàrmac perquè disminueix el pK_a del carbamat cíclic, que dona lloc a un pont d'hidrogen clau per la interacció amb la proteïna. Estudis han mostrat que aquest fàrmac, utilitzant-lo amb una combinació amb altres teràpies, fa que sigui el més actiu en front el retrovirus i que és el millor tolerat pels pacients.

2.2 Fluor en medicina nuclear

La tomografia per emissió de positrons (PET – *Positron Emission Tomography*) és una tècnica d'imatge mèdica que s'utilitza per poder seguir a nivell nuclear els processos funcionals *in vivo*. Els escanejats de PET ens poden mostrar processos biològics o donar-nos informació metabòlica. El PET ens dona una informació quantitativa de l'alliberament de fàrmacs i l'efecte en teixits específics. Es pot utilitzar per determinar els nivells de dosi apropiats o per veure l'evolució d'un fàrmac a les cèl·lules i avaluar-lo. Per identificar els lligands amb una òptima afinitat pels receptors en els que s'està interessat es mira la relació estructura–activitat.

Els radionuclis que es solen utilitzar solen tenir un temps de vida mitjà curt, i un d'ells és el ¹⁸F (t_{1/2} = 110 min). Aquest àtom és avantatjós ja que té un temps de vida superior a altres àtoms que es solen utilitzar com poden ser el ¹¹C (t_{1/2} = 20 min), ¹³N (t_{1/2} = 10 min) o el ¹⁵O (t_{1/2} = 2 min). Un dels radiofàrmacs més utilitzats és el [¹⁸F]FDG (Figura 11) i té aplicacions en oncologia, neurologia i cardiologia.

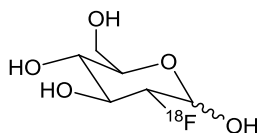


Figura 11. Estructura del [¹⁸F]FDG

Com es pot veure, el ¹⁸F s'està convertint en una eina molt potent, i això és degut al gran nombre de fàrmacs que contenen fluor.

3. Metodologies de síntesi de compostos fluorats

En aquest apartat parlarem de mètodes sintètics per introduir un àtom de fluor o el grup trifluorometil a compostos nucleòfils, com són els β -dicarbonílics. Ens centrarem en la reactivitat de carbonis intercarbonílics i per tant estudiarem mètodes amb reactius de fluoració electròfils.

3.1 Introducció de fluor a carbonis sp^3

3.1.1 Utilització de Selectfluor[®]

El Selectfluor[®] (Figura 12) és un bon reactiu per introduir $-F$ electrofílic a carbonis sp^3 , fins i tot als hidrocarburs no funcionalitzats. Té bones propietats, com són que és segur, estable, lliure de perill a l'hora d'alliberar el fluor i està també disponible comercialment. Quan parlem de que és segur i lliure de perill, ho fem comparant-lo amb el F_2 , que és extremadament tòxic.⁵

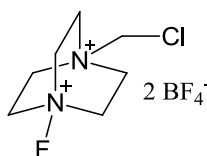
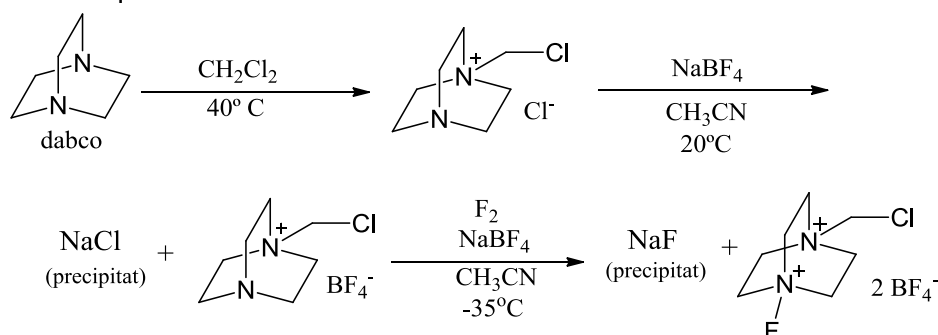


Figura 22. Estructura del Selectfluor[®]

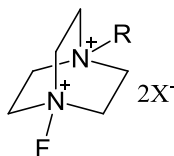
La preparació del Selectfluor[®], que es produït en diverses tones a l'any, està dissenyada per ser simple, flexible i eficient. El procés més pràctic implica la seqüència sintètica de l'esquema 1.



Esquema 1. Reacció de preparació del Selectfluor[®]

En la preparació, el primer pas és una alquilació sobre un dels nitrògens amb diclorometà com a reactiu i solvent. Després, es fa un canvi de l'ió Cl^- amb tetrafluoroborat de sodi i finalment una fluoració sobre l'altre nitrogen de l'heterocicle amb F_2 .

Petits canvis en la seqüència sintètica permeten la preparació d'una bona varietat de derivats amb diferents característiques i reactivitats. Variant el contraió i la cadena alquíllica unida a un dels nitrogen s'obté una família de compostos que s'anomena de forma general F-TEDA-X, i a la figura 13 trobem alguns exemples.



- | | |
|--|---|
| a) R = Me, X = TfO ⁻ | g) R = CH ₂ Cl, X = TfO ⁻ |
| b) R = Me, X = BF ₄ ⁻ | h) R = CH ₂ Cl, X = PF ₆ ⁻ |
| c) R = Me, X = PF ₆ ⁻ | i) R = Et, X = TfO ⁻ |
| i) R = Me, X = TfO ⁻ , X' = BF ₄ ⁻ | j) R = CH ₂ CF ₃ , X = TfO ⁻ |
| j) R = Me, X = TfO ⁻ , X' = PF ₆ ⁻ | k) R = C ₈ H ₁₇ , X = TfO ⁻ |
| k) R = Me, X = TfO ⁻ , X' = FSO ₃ ⁻ | |

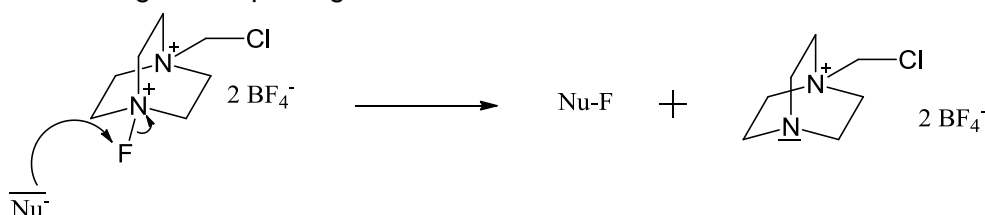
Figura 13. Diferents derivats de F-TEDA-X

En general, com més electroatraient és el substituent alquílic unit al nitrogen quaternari, més electrofílic és el fluor. Dels diferents derivats, s'ha trobat que el j) (Figura 13) és el més reactiu, ja que pot inclús fluorar benzens. Però des d'un punt de vista econòmic, el més utilitzat és el de la figura 12, ja que és el segon més reactiu i pot ser sintetitzat d'una manera més convenient.

El contraió també té un impacte tant en la reactivitat com en el cost final del producte. Les més comercialitzades són les sals de tetrafluoroborat tot i que no s'ha observat un efecte obvi sobre la seva major reactivitat. Estudis recents han demostrat que les sals de triflat van bé per fluoració de glicals (enol èters de sucres), ja que augmenten el rendiment i baixen el número de productes secundaris. Aquestes sals, presenten millor solubilitat en dissolvents orgànics i són selectives en quant a la monofluoració.

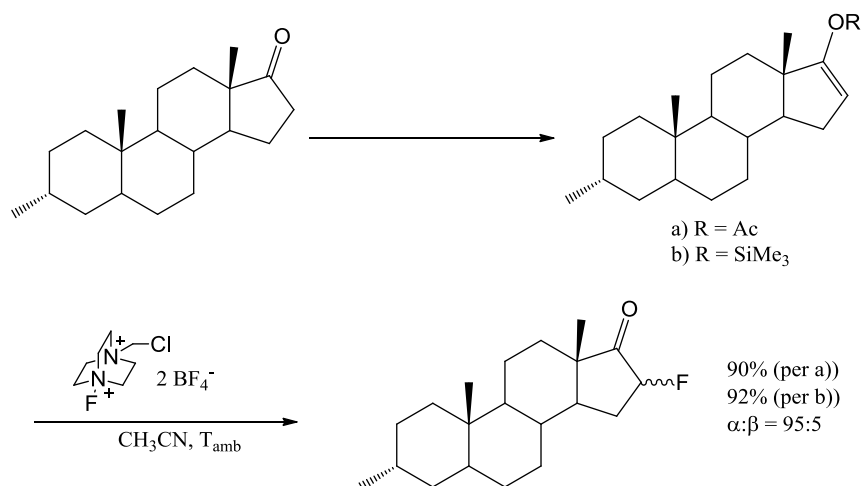
El Selectfluor[®] és soluble en alguns solvents polars, com són l'acetonitril, la dimetilformamida o l'aigua. També és pot utilitzar nitrometà així com els líquids iònics que poden ser útils per la seva bona eficiència i condicions suaus. Algun exemple de líquids iònics seria el triflat o tetrafluoroborat d'imidazoli.

La reacció general que segueix el Selectfluor[®] és:



Esquema 2. Reacció general d'un nucleòfil amb el Selectfluor[®]

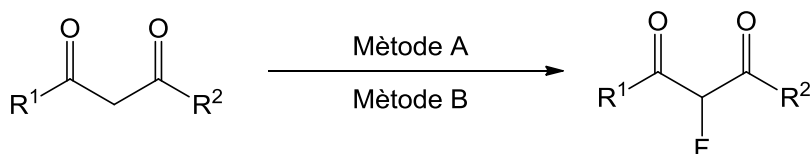
La seva reactivitat és variada, i nosaltres ens centrarem en el cas de carbonis sp^3 . Un exemple molt important són els carbonis α de carbonils, ja que poden ser excel·lents nucleòfils. Aquesta reacció pot venir donada per la conversió prèvia d'un grup carbonil a un èter d'enol o silil enol èter i posteriorment addició de Selectfluor[®]. Un exemple d'aquesta reacció, interessant en el camp de la química mèdica, la trobem a l'esquema 3.



Esquema 3. α -Fluoració de cetones via un èter d'enol o un silil enol èter

La fluoració electròfila de β -dicetones i compostos relacionats com β -cetoamides s'ha aconseguit per la seva reacció directa amb 1 equivalent de Selectfluor[®] en condicions neutres, utilitzant acetonitril com a dissolvent i a temperatura ambient com podem veure a l'esquema 4. A més, veiem que la reacció de β -cetoesters és més lenta. En aquesta reacció s'obté de forma selectiva la monofluoració.⁶

A més, aquestes reaccions les podem accelerar amb microones, com veiem a l'esquema 4, encara que s'ha de tindre en compte que la irradiació provoca un augment de la temperatura.⁷



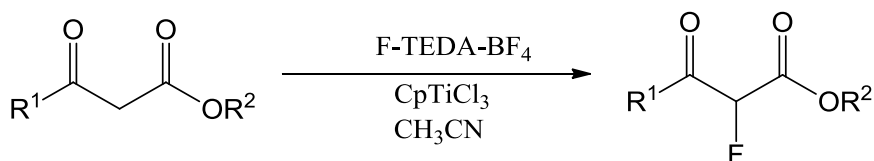
R ¹ = Ph ; R ² = Ph ; temps (A) = 5 h Rendiment (A) = 84% ; temps (B) = 10 min Rendiment (B) = 84%
R ¹ = Ph ; R ² = NMe ₂ ; temps (A) = 3 h Rendiment (A) = 87% ; temps (B) = 10 min Rendiment (B) = 86%
R ¹ = Ph ; R ² = OEt ; temps (A) = 54 h Rendiment (A) = 22% ; temps (B) = 10 min Rendiment (B) = 81%

Mètode A: 1 eq. F-TEDA-BF₄, CH₃CN i T_{amb}

Mètode B: 1 eq. F-TEDA-BF₄, Microones, CH₃CN i 82°C

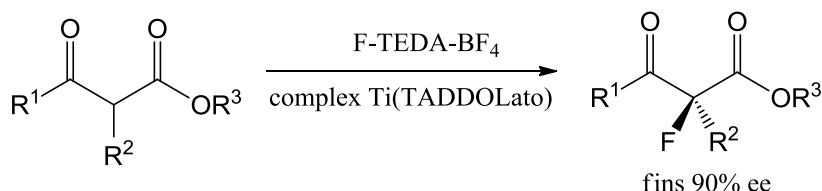
Esquema 4. Monofluoració en el C _{α} de β -dicarbonils amb Selectfluor[®] sense (mètode A) i amb irradiació de microones (Mètode B)

En el cas de les reaccions de β -cetoesters, que com s'ha esmentat són més lentes, una manera d'accelerar la reacció és amb un procés catalític amb CpTiCl₃, com es mostra a l'esquema 5.⁸



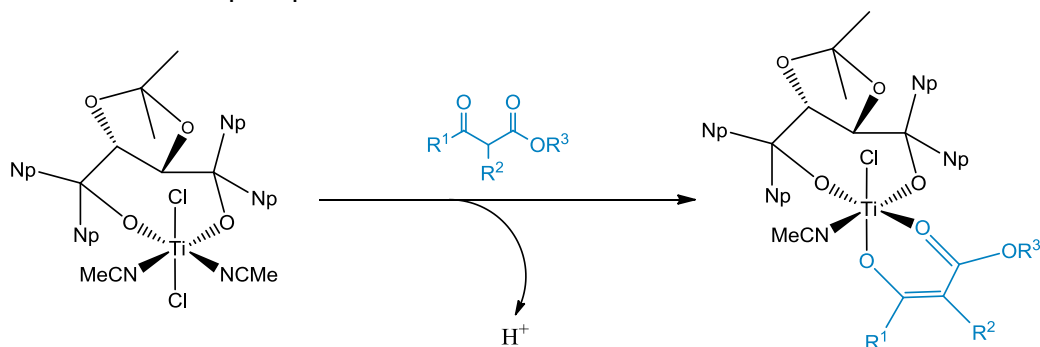
Esquema 5. Monofluoració de β -cetoesters

Per la seva importància en aplicacions en la síntesis de fàrmacs quirals, es van estudiar i descobrir les fluoracions enantioselectives utilitzant aquests reactius. Com és conegut, els fàrmacs no es preparen en la seva forma racèmica ja que és essencial estudiar l'activitat biològica dels dos enantiòmers per separat, donat que un dels enantiòmers pot ser beneficiós i l'altre perjudicial per la salut. Un exemple de la introducció enantioselectiva de fluor es va realitzar utilitzant complexos metàl·lics de titani i el lligand quiral (TADDOLato), com es pot veure a l'esquema 6.⁹



Esquema 6. Reacció d'inserció enantioselectiva de fluor amb un complex quiral de titani

Al següent esquema podem veure l'estructura del lligand TADDOLato, i com es pot coordinar a un compost β-dicarbonílic.



Esquema 7. Inserció d'un compost β-dicarbonílic al lligand TADDOLato

3.1.2 Utilització de NFSI

La N-fluorobenzensulfonimida o també coneguda com a NFSI (Figura 14) és un altre compost de fluoració electròfila. Aquest, és un sòlid cristal·lí blanc fàcil de manipular.¹⁰

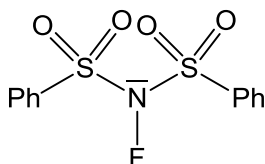
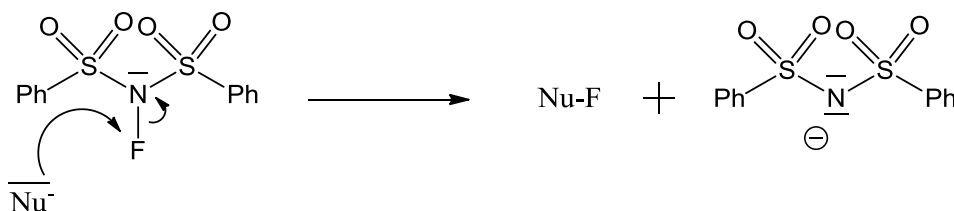


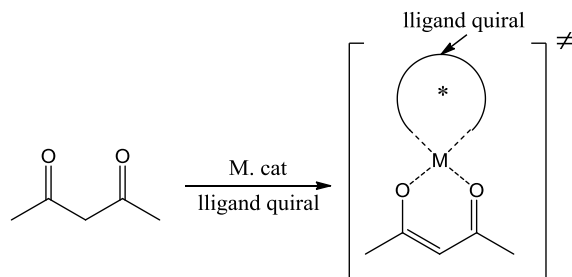
Figura 14. Estructura del NFSI

NFSI segueix un esquema de reacció general com s'ha descrit a l'esquema 8.



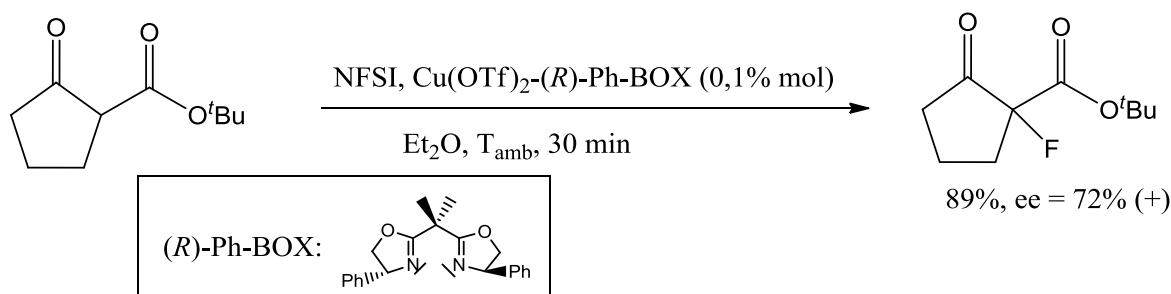
Esquema 8. Reacció general d'un nucleòfil amb NFSI

La majoria de les reaccions on s'ha utilitzat són reaccions enantioselectives on s'utilitza un metall catalític responsable de l'activació del compost β -dicarbonílic a través de la coordinació amb els oxígens i, que a més, complexi a la vegada amb el lligand quiral. L'estructura general de l'hipotètic estat de transició queda representat a l'esquema 9.



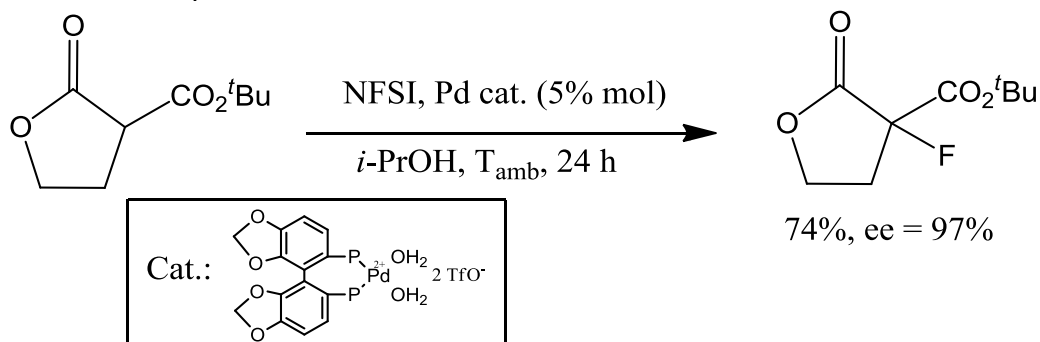
Esquema 9. Reacció de catàlisi general

Un exemple seria utilitzar una sal de coure(II), com podem veure a l'esquema 10.¹¹



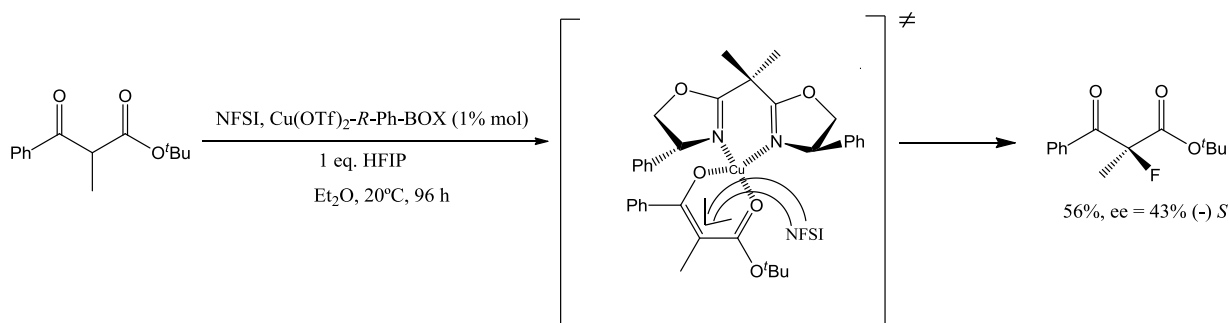
Esquema 10. Fluoració catalítica amb NFSI

També es coneixen reaccions catalítiques amb complexos quirals de Pd(II), com la que trobem a l'esquema 11.¹²



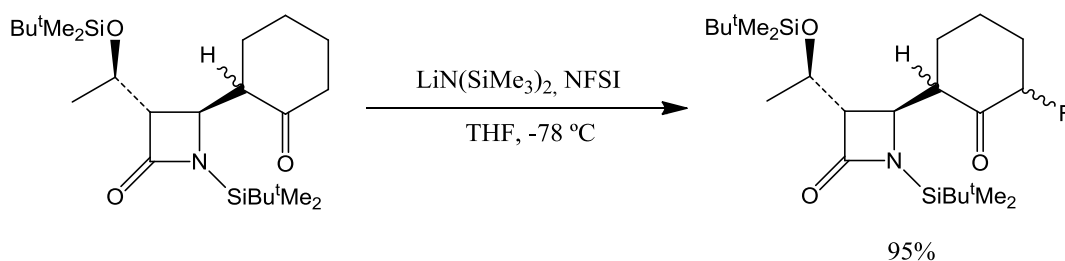
Esquema 11. Fluoració catalítica enantioselectiva amb NFSI d'un substrat tipus lactona

Les reaccions de fluoració anteriors són amb sistemes cíclics, però amb els compostos de coure(II) els compostos acíclics també són reactius. En l'esquema 12 es presenta un exemple de utilització de $Cu(OTf)_2$ i un lligand quiral de tipus oxazolidina, mateix lligand que a l'esquema 10. En l'estat de transició que s'ha representat el NFSI reacciona preferentment per una de les cares, tot i que l'enantioselecció en aquest cas és molt baixa (43% ee). Com es pot veure a l'esquema 12, la reacció amb els compostos acíclics és més lenta i el rendiment és inferior.¹¹



Esquema 12. Fluoració catalítica amb NFSI enantioselectiva d'un β -cetoester acíclic amb un model estereoquímic com a estat de transició

Aquest reactiu de fluoració s'ha utilitzat en etapes clau de síntesis més complexes com la de l'antibiòtic fluoro-tribactama (esquema 13).¹⁰



Esquema 13. Pas clau de la síntesi d'una fluoro-tribactama on intervé el NFSI

3.2 Inserció de $-CF_3$ a carbonis sp^3

3.2.1 Reactiu d'Umemoto

Un dels reactius electròfils més tradicionals per l'addició de grups $-CF_3$ és l'anomenat reactiu d'Umemoto que té l'estructura general de la figura 15, on E pot ser sofre, seleni o tel·luri.

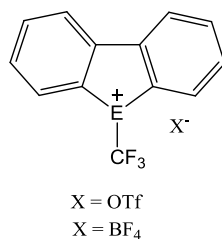
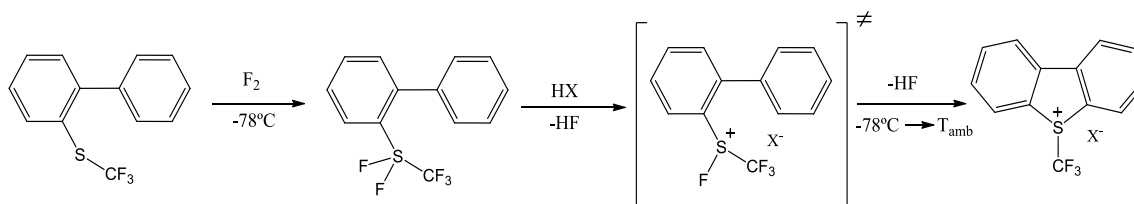


Figura 15. Estructura general del reactiu d'Umemoto

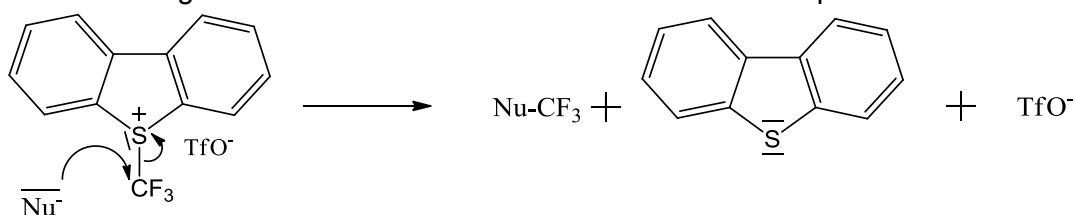
La síntesis d'aquests reactius va ser estudiada i posada a punt per Umemoto i col·laboradors, i en el cas que $E = S$ es descriu la seva preparació a l'esquema 14.¹³



Esquema 14. Seqüència sintètica de la preparació del reactiu d'Umemoto

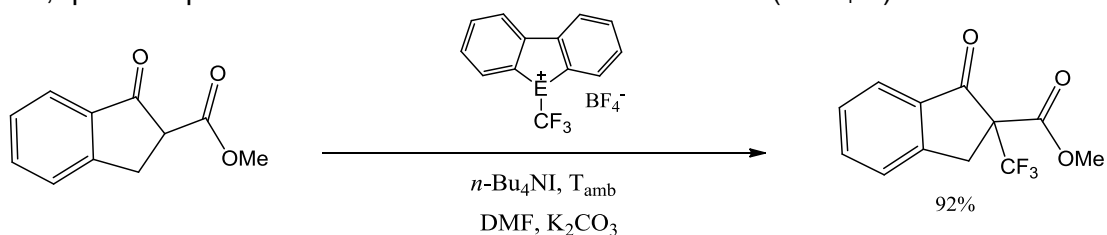
La primera etapa consisteix en la fluoració del sofre del 2-[(trifluorometil)tio]-1,1'-bifenil, següidament afegim un àcid amb la conseqüent pèrdua de F^- per formació de HF formant la sal de sulfoni i posterior substitució electròfila aromàtica per formar l'anell. Si X és TfO^- , aquesta reacció es fa amb àcid triflic ($TfOH$), una quantitat equimolar del sulfur pertinent amb fluor molecular diluït (10% F_2 / 90% N_2) en un solvent inert i a una temperatura baixa ($0^\circ C$). Aquesta reacció no dona moltes reaccions secundàries i proporciona un bon rendiment. En el cas de $X = BF_4^-$, utilitzaríem HBf_4 .

La reacció general del reactiu d'Umemoto amb un nucleòfil qualsevol seria:



Esquema 15. Reacció general del reactiu d'Umemoto amb un nucleòfil

El grup del Professor Cahard ha fet estudis sobre la reactivitat en compostos β -dicarbonílics model, com és el que veiem a l'esquema 16. Després de diferents proves preliminars es va veure que les condicions òptimes eren utilitzar DMF com a solvent, a temperatura ambient i en presència de 5% mol d'un catalitzador de transferència de fase, que en aquest cas utilitzen el iodur de tetrabutil amoni ($n-Bu_4NI$).¹⁴



Esquema 16. Trifluorometilació electrofílica catalitzada per transferència de fase

Aquesta reacció triga més o menys una hora, amb un 92% de rendiment. A part de comprovar que sense catalitzador de transferència de fase, la reacció era molt més lenta i incompleta, també van demostrar que substrats que no són cíclics donaven productes trifluorometilats amb rendiments baixos, com podem veure a la taula 5.

Substrat	Producte	Rendiment (%)
		52
		36
		28

Taula 5. Trifluorometilació de diversos substrats β -cetoesters amb el seu rendiment

3.2.2 Reactiu de Togni

Un altre reactiu molt important en la trifluorometilació electròfila és el reactiu de Togni, del qual podem veure la seva estructura en la figura 16.

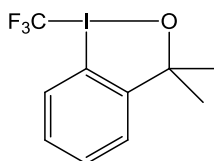
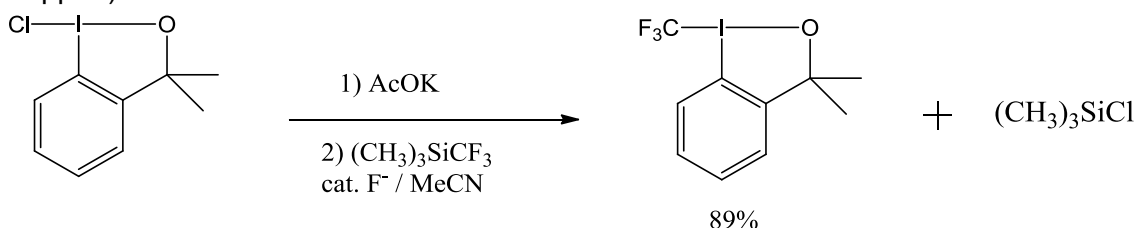


Figura 16. Estructura del reactiu de Togni

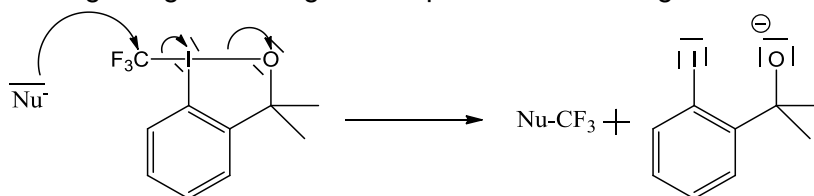
El reactiu de Togni pertany al grup de compostos amb iode hipervalent. Els àtoms hipervalents són aquells que estan envoltats per més de 8 electrons, i per tant, no compleixen la regla de l'octet. Aquests tenen l'habilitat d'alterar la reactivitat dels grups als que estan unit, ja que els enllaços solen ser més llargs i febles del normal.¹⁵

La seva síntesi parteix del compost clorat comercial i fa un intercanvi del clor per un grup trifluorometil, utilitzant $(CH_3)_3SiCF_3$ (conegut també com a reactiu de Ruppert).¹⁶



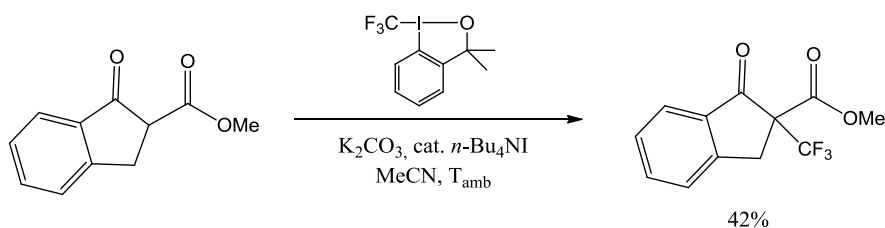
Esquema 17. Síntesi del reactiu de Togni

El reactiu de Togni segueix el següent esquema de reacció general:



Esquema 18. Reacció general entre un nucleòfil i el reactiu de Togni

S'ha vist que el reactiu de Togni no va bé per compostos β -dicarbonílics que són de cadena oberta. Un exemple de reacció amb un compost cíclic es descriu a l'esquema 19. El 1-oxo-2,3-dihidro-1H-indè-2-carboxilat de metil reacciona en presència de K_2CO_3 i en CH_3CN obtenint-se el producte de trifluorometilació amb un 42%, inferior a l'obtingut amb el reactiu d'Umamoto (veure esquema 16). Aquesta reacció es fa en presència d'un catalitzador de transferència de fase (n -Bu₄NI).



Esquema 19. Trifluorometilació electrofílica d'un β -cetoester amb el reactiu de Togni

Com amb els compostos fluorats, per l'interès farmacèutic dels compostos trifluorometilats, és interessant que existeixin mètodes d'introducció de $-CF_3$ d'una manera enantioselectiva. Això s'ha aconseguit amb coure unit a un lligand quiral, el més interessant dels quals, per la seva reactivitat i els resultats d'enantioselectivitat, és el boxmi. L'estructura del boxmi es troba a la figura 17.¹⁷

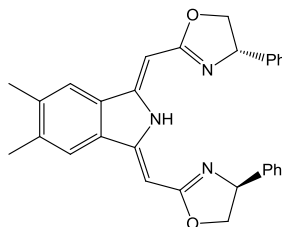
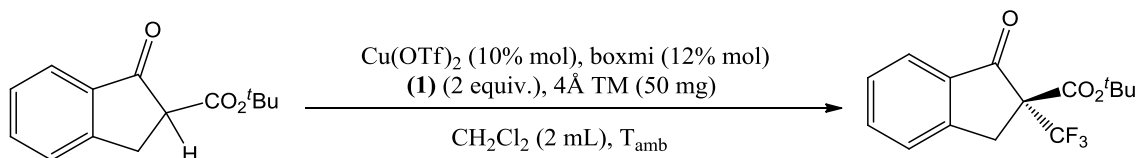


Figura 17. Estructura del lligand boxmi

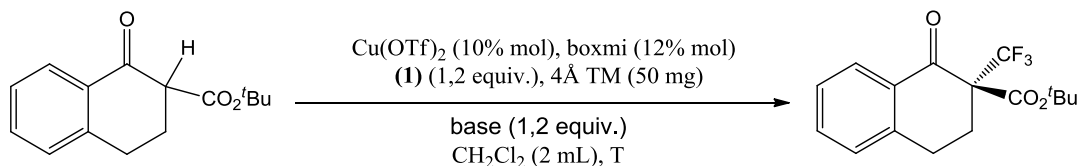
El que es sol fer és generar el catalitzador *in situ* agafant $Cu(OTf)_2$ i boxmi, en presència de tamisos moleculars. Normalment aquestes reaccions es solen fer a temperatura ambient i amb CH_2Cl_2 com a dissolvent. A l'esquema 20 podem veure un exemple on es compara l'eficiència del reactiu d'Umemoto amb el de Togni.



Agent trifluorometilant (1)	Temps (h)	Rendiment (%)	ee (%)
Reactiu d'Umemoto	48	82	95
Reactiu de Togni	15	92	95

Esquema 20. Reacció de trifluorometilació enantioselectiva amb el lligand quiral boxmi

Com es pot veure a l'exemple, el reactiu de Togni va millor, ja que el rendiment és superior en menys temps. A més, l'excés enantiomèric (ee) és el mateix. S'ha estudiat la reacció amb diferents condicions i s'ha vist que amb 1,4 equivalents del reactiu de Togni és suficient. Quan utilitzem un substrat amb un anell de sis membres en lloc de 5 la reacció s'ha de fer en presència de base (iPr_2NEt), ja que es va veure que sense ella l'excés enantiomèric disminuïa molt.



Agent trifluorometilant (1)	Base	Temperatura (°C)	Temps (h)	Rendiment (%)	ee (%)
Reactiu de Togni	-	T_{amb}	12	88	63
Reactiu d'Umemoto	iPr_2NEt	T_{amb}	20	90	84
Reactiu d'Umemoto	iPr_2NEt	0	36	90	95

Esquema 21. Reacció de trifluorometilació enantioselectiva

En aquest cas, va millor el reactiu d'Umemoto i a 0°C.

4. Perspectives en recerca

Durant l'estudi dels compostos organofluorats que hem anat veient ens hem centrat en la seva aplicació com a fàrmacs. Per tal de trobar una aplicació en recerca s'ha pensat que un possible compost que podríem fluorar o trifluorometilar seria el L-Carbidopa (Figura 18) que ha sigut sintetitzat al Departament de Química de l'Universitat Autònoma de Barcelona pel grup de recerca de A. Vallribera.

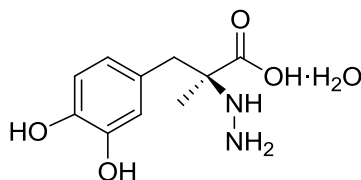
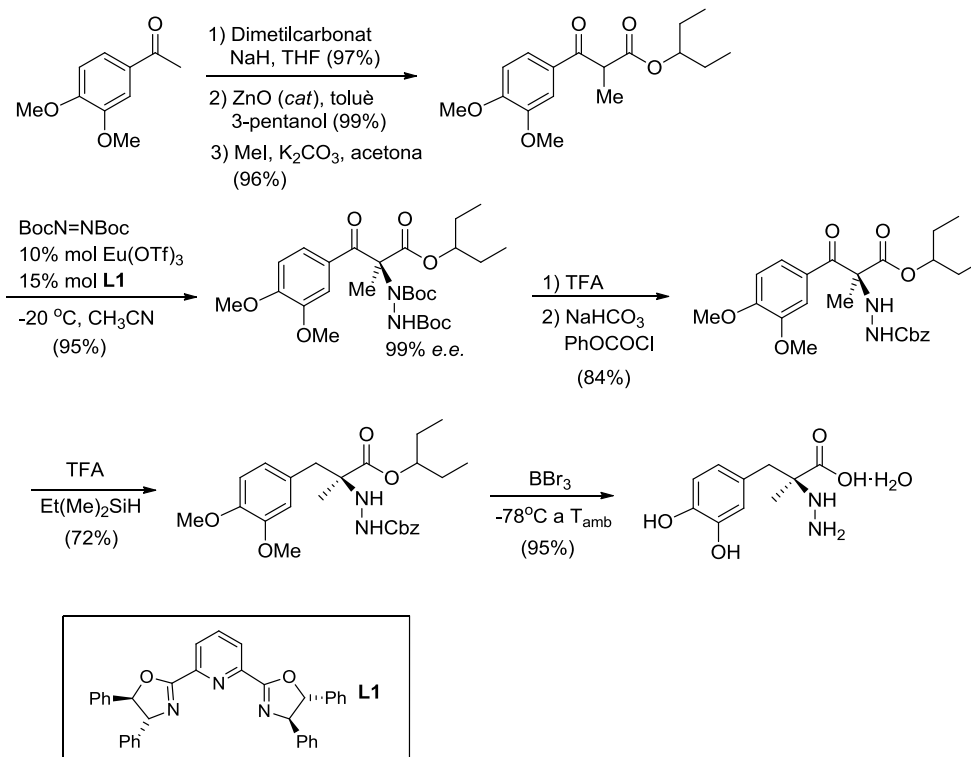


Figura 38. Estructura del L-Carbidopa

La malaltia del Parkinson està causada per una concentració baixa del neurotransmissor dopamina al cervell. Un precursor de la dopamina, la levodopa (L-DOPA) s'ha utilitzat per tractar aquesta malaltia, però s'ha vist que pot causar efectes secundaris. Així, per evitar-ho, es combina aquesta amb el L-Carbidopa, un inhibidor de l'enzim responsable de la metabolització de la levodopa a dopamina, augmentant així el seu temps de vida al plasma.^{18,19}

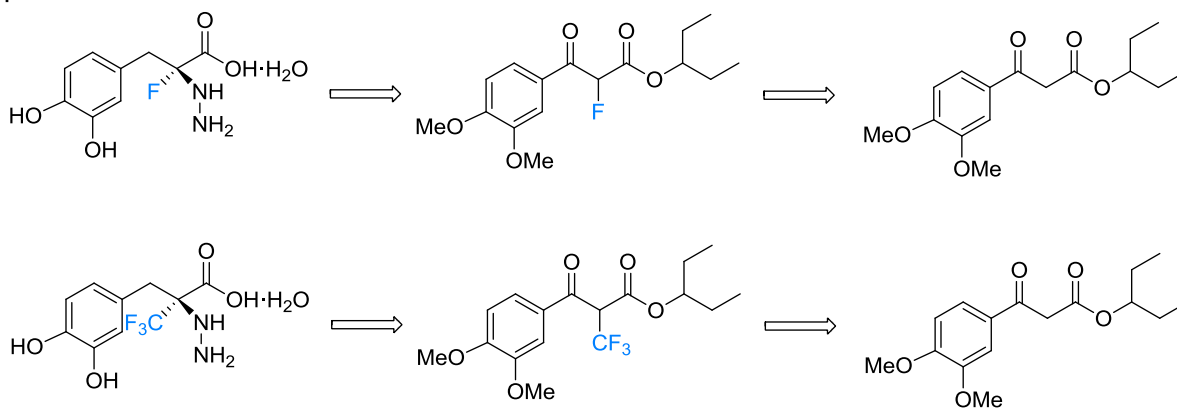
Per aquesta raó, aquest grup de recerca s'ha interessat en la síntesi d'aquest producte per una seqüència sintètica enantioselectiva de 7 passos amb un rendiment total del 50%, que està descrita a l'esquema 22.



Esquema 22. Síntesi enantioselectiva total de la L-Carbidopa

Un dels possibles estudis que podríem fer sobre aquest compost és canviar el grup metil del carboni quiral per un grup fluor o trifluorometil i estudiar la seva reactivitat. Llavors, veuríem com afecta a l'organisme, podent tenir més activitat i millors propietats, com hem vist amb altres compostos que són actualment comercials.

Un anàlisi retrosintètic d'aquests compostos seria el que veiem a l'esquema 23. Veiem que el producte de partida seria el mateix, i en una de les etapes la reacció seria la de introducció de fluor o $-CF_3$ a través d'una de les metodologies estudiades al punt 3.



Esquema 23. Anàlisi retrosintètic del compost fluorat i trifluorometilat

Conclusions

Després de fer tota la recerca i d'informar-me del tema esmentat, voldria destacar diferents punts rellevants que resumeixen els coneixements que he adquirit en la redacció del present treball.

Un dels primers aspectes que es pot destacar és que el fluor és un àtom força peculiar. El comportament del fluor i la seva influència no és uniforme en tots els compostos. Hem vist com el seu comportament químic té a veure amb les seves propietats físiques, com pot ser la seva mida.

Hem estudiat que té molta importància en química de fàrmacs i quina és la seva influència en quatre fàrmacs comercials. La conclusió d'aquests casos estudiats és que la presència de fluor millora la biodisponibilitat i el fàrmac triga més a metabolitzar-se. Això fa que els compostos fluorats tinguin molta importància avui en dia.

Posteriorment hem après maneres de fluorar i trifluorometilar. S'han trobat diferents reactius que avui en dia s'utilitzen veient que no hi ha un mètode molt general. Ens hem centrat en exemples de compostos β -dicarbonílics. Durant tot el treball s'ha vist que la introducció de fluor o el grup trifluorometil a un Csp^3 β -dicarbonílic és un camp de recerca molt actual, ja que la informació es troba des de després del 1990.

S'ha vist que els reactius electròfils de fluoració més importants actualment són: Selecfluor i NFSI. I que els reactius electròfils de trifluorometilació que s'utilitzen més actualment són: el reactiu d'Umemoto i el reactiu de Togni

Finalment, hem proposat la síntesi de dos anàlegs fluorats d'un fàrmac conegut com és el L-Carbidopa. Aquest té una estructura que deriva d'un compost β -dicarbonílic que es pot fluorar o trifluorometilar seguint les metodologies que s'han estudiat en aquest treball. La idea seria millorar la biodisponibilitat, així com retardar la seva metabolització a l'utilitzar els derivats fluorats del L-Carbidopa

Degut a l'èxit que té el fluor com a substituent en compostos de química mèdica, es pot predir que el nombre de fàrmacs que continguin fluor al mercat continuarà creixent. Per això també el nombre d'investigadors dedicats a posar a punt metodologies per introduir àtoms de fluor o $-CF_3$ cada vegada augmenta més. A mesura que aquestes metodologies siguin més generals, el nombre de fàrmacs fluorats o trifluorometilats serà també major.

Bibliografia

- (1) Modern Fluoroorganic Chemistry, ed. P. Kirsch, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- (2) Smar, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- (3) Moreno-Mañas, M. *An. Quim.* **2005**, *2*, 5-12.
- (4) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- (5) Nyffeler, P. T.; Gonzalez, S.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212.
- (6) Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Popplewell, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 343-344.
- (7) Xiao, J.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 475-478.
- (8) Huber, D. P.; Stanek, K.; Togni, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 658-664.
- (9) Perseghini, M.; Massaccesi, M.; Liu, Y.; Togni, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 7180-7190.
- (10) Padova, A.; Roberts, S. M.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 661-662.
- (11) Ma, J.; Cahard, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *15*, 1007-1011.
- (12) Suzuki, T.; Goto, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246-250.
- (13) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.
- (14) Ma, J.; Cahard, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8726-8729.
- (15) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.
- (16) Kieltch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757.
- (17) Deng, Q.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769-10772.
- (18) Pericas, A.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1448-1451.
- (19) UAB. *Procedimiento e intermedios para la preparación de L-Carbidopa*. Pericas, A.; Vallribera, A. ES, P200901672. 24 juliol 2009.

Agraïments

En primer lloc donar les gràcies a l'Adelina Vallribera, la meva tutora del treball de fi de grau. Sense ella aquest treball no hauria sigut possible, ja que ella ha estat la que m'ha donat consells de com anar fent el treball, la manera d'expressar-se millor i de l'estructura que havia de seguir el treball. Per tant, ella ha sigut la peça clau de tot el treball.

També agraïr a l'estudiant de màster de l'Adelina Vallribera, l'Anna, que m'ha ajudat a que plasmar molècules sobre paper sigui un treball molt més fàcil.

Hauria de donar les gràcies també al meu grup d'amics químics, Ariadna, Jordi i Judith, que han estat al meu costat en tots els moments, que m'han orientat i també s'han interessat pel meu treball tant, o més, que jo.

Per suposat, no em puc oblidar de la meva família, per donar idees, estar al meu costat en els moments de saturació i ajudar-me a sortir d'ells. També per interessar-se pel treball, encara que no entenguessin res i per donar la seva opinió sobre el treball final.

No puc acabar aquests agraïments sense escriure sobre aquestes línies el Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona. Durant aquests 4 anys que he estat estudiant el grau, ells són els que m'han ensenyat a entendre i estimar la química i a tenir intuïció química. Cadascun dels professors que he tingut m'ha aportat diferents elements que m'emportaré i segur que podré utilitzar en un futur ja no molt llunyà.